

CONSIDERAÇÕES EM TÔRNO DO USO CLÍNICO DA TRIPSINA * INTRAMUSCULAR EM CASOS DE TROMBOSE ARTERIAL E VENOSA **

ARTHUR MICKELBERG ***

A recomendação do uso de Tripsina em clínica tem sido muito controversa. Proclamada por uns como verdadeiro remédio milagroso, para outros não apresenta qualquer efeito benéfico, ao contrário apresentaria até certos efeitos secundários nocivos. Como desde inícios de 1955 temos usado Tripsina, sentimo-nos autorizados a emitir nossa opinião a respeito, ao par de um estudo sumário e crítico da literatura existente.

A procura de um meio terapêutico eficaz para dissolução de trombos sanguíneos fez com que se lançasse mão da Tripsina como potente fermento proteolítico que é. Com esse objetivo conseguiu-se o fermento sob a forma cristalina, com alto grau de pureza e se iniciou a fase do tratamento intravenoso. Surge o primeiro trabalho a respeito, da autoria de I. INNERFIELD, A. ANGRIST e J. W. BENJAMIN (1). É um trabalho experimental feito em cães com injeções intravenosas do produto. Obtiveram êstes autores notavel aumento do tempo de coagulação e baixa do fibrinogenio e protrombina. Em trabalho posterior INNERFIELD, SCHWARTZ e ANGRIST (2), usaram em cães e coelhos doses elevadas por via endovenosa, sem reações secundárias nem choques, conseguindo, assim parece, a lise de trombos provocados experimentalmente. Neste mesmo relatório já apresentam casos clínicos de importância, como sejam, de tromboflebites e úlceras isquêmicas dos membros inferiores que teriam aproveitado o tratamento com Tripsina intravenosa.

SHERRY, TROLL e GOTTESMAN (3) estudaram experimentalmente a ação fibrinolítica da Tripsina. Usaram injeções de 150 a 500 mg de Tripsina em cães normais na velocidade de 40 a 100 mg por hora. Demonstraram que havia ação tríplica sanguínea durante a injeção e por tempo consideravel depois da mesma.

A presença de atividade tríplica não dependeria, como geralmente se acredita, da necessidade em sobrepújar os inibidores plasmáticos. Assim, os inibidores plasmáticos da tripsina ou não se combinam completamente com a tripsina injetada, ou se unem apenas aos substratos da enzima. O nível máximo de ação tríplica alcançado, independente da dose, representa aproximadamente de 1 a 3% do total de tripsina injetado. Em experiências "in vitro", esta percentagem de atividade tríplica livre não pode ser sobrepujada ainda que adicionando 2 mg por ml de plasma. O fibrinogênio coagulável e a protrombina desaparecem rapidamente durante a injeção de tripsina. O sangue tornou-se incoagulável e a hemossedimentação reduzida a zero. Em alguns animais observou-se queda das proteínas do soro. Todos êstes efeitos seriam de natureza transitória, pois a volta às taxas normais dar-se-iam de 24 a 48 horas.

Em estudos experimentais sobre tromboembolismo e flebotrombose, WESLER (4), descreve nova técnica para produção de trombose intramuscular por injeção segmentar ou sistêmica de frações do soro contendo substâncias acele-

* - Foi usada a preparação comercial apresentada com o nome de PARENZIME do National Drug Co., Philadelphia.

** - Trabalho realizado no Hospital Santa Casa e clinica privada.

*** - Professor Int. de Clínica Propedéutica Cirúrgica da Faculdade de Medicina de Pôrto Alegre, Univ. do Rio Grande do Sul. Chefe de Clínica da B.O. Enfermaria da Santa Casa de Pôrto Alegre. "Enf. Prof. Guerra Blessmann".

radoras da coagulação. Veias examinadas 1 a 43 dias após, revelaram flebotrombose. O autor demonstrou que o retardamento da circulação venosa associada com o aumento temporário do acelerador da coagulação pode induzir a trombose, mesmo na ausência de dano endotelial ou estase completa. A importância desse fato na grande cirurgia é fácil de se compreender pois que aqueles dois fatores aí quase sempre coexistem, podendo, associados determinar trombose posoperatória. O autor assinala que a heparina e o dicumarol bloqueariam este mecanismo trombótico. A infusão sistêmica rápida de 100.000 U. Armour de enzar (tripsina purificada), induziria a propagação de nova coagulação sobre trombos pré-formados nas jugulares. O enzima ainda substituiria com sucesso as frações do soro na indução da coagulação intravascular experimental. Assinala ainda o autor de que o dicumarol mesmo em doses tóxicas falhou em inibir esta indução da tripsina, enquanto a heparina, por sua vez, em doses terapêuticas, neutralizaria efetivamente a coagulação provocada pela tripsina.

Em 1953, INNERFIELD, ANGRIST e SCHWARTZ (5) apresentam circunstanciado relatório com respeito ao tratamento de 538 pacientes pela tripsina. Dêse, 428 pacientes apresentavam as mais diversas inflamações agudas e os restantes 110, processos patológicos evidentemente não inflamatórios que serviram como controle. O tratamento pela tripsina obedeceu ao seguinte esquema: — 10 mg de tripsina dissolvidos em soro fisiológico na quantidade de 100 ml e injetados endovenosamente, gota a gota, na razão de 30 gotas por minuto, duas vezes por dia, durante 5 a 7 dias. Durante este período, os mais diversos aspectos da coagulação foram explorados laboratorialmente.

Notaram os autores diminuição da concentração de protrombina, diminuição do tempo de inibição da protrombina e diminuição da viscosidade sanguínea. Nas doses empregadas os efeitos indesejáveis sobre as veias injetadas foram mínimos. O mesmo não acontecia em doses maiores, quando então apareciam endoflebites frequentes. Dos pacientes assim tratados, em 94,3% houve atenuação "dramática" dos sintomas de inflamação

aguda. Nesses casos figuram as úlceras isquêmicas da perna, gangrenas diabéticas, úlceras diabéticas infectadas, tromflebite, oclusão coronariana, artrite reumatoide em fase aguda. Para os autores, a tripsina teria uma ação de certa maneira desconhecida, ativando um sistema de enzimas naturais que por sua vez inibiriam a inflamação, alterando a reação de defesa, favorecendo a fagocitose, aumentando a liquefação bacteriana, diminuindo a viscosidade de todos os fluidos e dissolvendo a barreira fibrínica nas áreas de inflamação aguda. Afirmam também que haveria a liquefação de trombos capilares. A correção do metabolismo nas áreas de inflamação aguda dever-se-ia a elevação do pH e inibição da glicose anaeróbica. Em resumo, "sob o ponto de vista terapêutico a Tripsina teria papel significativo na catalise das fases enzimáticas que aumentariam a reação de defesa à agressão".

Na mesma época CETRULO (6) emprega a tripsina intravenosa num ferimento por arma de fogo, já infectado, onde a drenagem e os antibióticos foram ineficazes. A tripsina, usada na dose de 50.000 U. dissolvida em 200 ml de soro fisiológico, injetada lentamente na veia, não apresentou parafeitos. No 3.º dia houve nítida regressão do edema, diminuição da secreção, delimitação e remoção do tecido necrosado. No 6.º dia o ferimento apresentava-se praticamente limpo. Este autor atribue à tripsina os seguintes efeitos: ação digestiva, ação proteolítica sobre os tecidos necrosados, modificação do meio para as bactérias, ação anticoagulante e abertura de canais humorais para a supleção e evacuação da área desvitalizada.

Em reunião científica especializada da American Medical Association, FISHER e WILENSKY (7) fazem um estudo crítico sobre os trabalhos de INNERFIELD e de LAUFMAN, onde analisam os resultados obtidos em 78 e 30 pacientes respectivamente. Esses autores ressaltam as melhorias clínicas ao par da diminuição do grau de inflamação. Concluem aqueles autores no seu trabalho de revisão que as injeções intravenosas de tripsina não produzem reações gerais apreciáveis e que possuem propriedades efetivas no tratamento das tromboflebi-

tes, principalmente quando os pacientes são refratários a outros tipos de tratamento. Os efeitos máximos eram observados com doses que variavam de 10.000 a 50.000 U. Armour diluídas em soro fisiológico, sendo previamente administrado um antihistaminico.

WRIGHT (8), em 1953, em um estudo da avaliação da terapeutica anticoagulante, lança praticamente os primeiros entraves ao uso de tripsina intravenosa. Este autor refere a TAYLOR que trabalhando nos laboratórios do primeiro com tripsina endovenosa, não conseguiu confirmar as conclusões de Innerfield e outros. Dos ratos em estudo, 50% morreram depois da administração de tripsina em doses de 15 a 100mg dissolvidos respectivamente de 10 a 200 ml de soro fisiológico. Ao se aumentar a diluição era possível aumentar a dose total de injeções, mas mesmo assim a dose fatal era imprevisível na maioria dos animais. As necropsias dos mesmos, realizadas logo após a morte, revelaram a existência de coágulos formados ainda em vida nas cavidades direitas do coração, ao par de hemorragias do miocárdio, pulmões e espaço retro-peritonial. Coágulos aderentes também foram encontrados no coração direito de animais mortos antes de ser atingida a dose que tornava o sangue incoagulável. Esta dose seria aproximadamente de 40 mg por kg de peso e os animais que morriam nesta fase da coagulação mostravam hemorragias do miocárdio e pulmões, menos frequentemente associadas a coágulos intracardíacos. WRIGHT (9) citando uma comunicação de Ormond e Knight, refere que estes autores usando tripsina endovenosa na dose de 100 mg dissolvidos em 500 ml de soro fisiológico, administrados em 9 pacientes, provocaram em 6 deles trombozes venosas exatamente nas veias onde foi administrada a substância. Um dos pacientes teria desenvolvido sinais e sintomas sugestivos de embolia pulmonar no 3.º dia de administração. Concluindo, Wright, apresenta sérias dúvidas quanto ao efeito terapeutico das soluções de tripsina endovenosa que se não produzem efeitos colaterais, também não produzem efeitos mensuráveis sobre o tempo de coagulação, tempo de protrombina, título de antitrombina e fibrinogênio. Em resumo,

para Wright, estudos experimentais mais completos devem ser realizados antes que a tripsina cristalina seja liberada para uso clínico.

TAYLOR, OVERMAN e WRIGHT (1) em maio de 1954, publicaram trabalhos experimentais realizados desde princípios de julho de 1953 onde põem em dúvida a ação terapeutica da tripsina por via intramuscular que nesta época recém começava a ser iniciada. Punham também em dúvida a possibilidade do efeito anti-inflamatório da tripsina intravenosa, principalmente pela dificuldade de sua avaliação. Concluem que não deve ser liberada para uso clínico.

INNERFIELD (11 e 12), trabalhando desde 1953, elimina a via endovenosa passando a estudos exaustivos clínicos e experimentais da tripsina por via intramuscular, usando pequenas doses da preparação purificada e suspensa em óleo. Este autor apresenta os resultados obtidos em 90 pacientes portadores de tromboflebite, celulite diabetica e ulcera das pernas. Como elementos de medição quantitativa para avaliar o efeito da tripsina, considerou os seguintes fatores: duração da hipertermia, frequência das embolias pulmonares, desenvolvimento do síndrome post-flebitico e mortalidade. A tripsina foi usada em doses de 2,5mg (0,5 ml de solução de Parenzime — National Drugs Co.) em injeções intramusculares profundas de 6 em 6 horas. Os tratamentos foram realizados a base do emprêgo exclusivo deste medicamento tendo sido suspensa toda a medicação previamente usada. Para controle o autor usou um grupo de pacientes em número equivalente, portadores de tromboflebite aguda, tratados com anticoagulantes. Os pacientes com celulite e ulceras das pernas não tinham grupo de controle dada a conhecida resistência dessas afecções às terapeuticas correntes. O autor relata que no grupo tratado com tripsina houve desaparecimento mais rapido da reação inflamatória, menor incidência de embolos periféricos e possibilidades de deambulação mais precoce. A dor no grupo tratado com tripsina teria desaparecido em período inferior a 10 horas, enquanto que no grupo tratado com anticoagulantes passavam até 5 dias. A hipertermia que durou 36 horas no máximo, nos pacientes

submetidos à tripsina, durou até 7 dias no grupo controle. A incidência de embolias pulmonares foi de 1,2% no primeiro grupo contra 17% no segundo. Um paciente faleceu no grupo da tripsina enquanto 4 morriam com o tratamento anticoagulante. O síndrome post-flebitico aparecido em 1% dos pacientes tratados com tripsina, os quais eram portadores de tromboflebite profunda, enquanto comparava em 15% dos pacientes portadores de tromboflebite profunda tratados com anticoagulantes e mais em 3% nas tromboflebitas superficiais. Os doentes tratados com tripsina não tiveram reações secundárias ou estas eram desprezíveis. Já no grupo tratado com anticoagulantes houve dois casos de complicações hemorrágicas mortais comprovadas à necropsia. O autor evidencia ser a tripsina intramuscular "terapeutica mais inocua, mais eficiente e mais econômica que os anticoagulantes nos casos de tromboflebitas agudas superficiais ou profundas". Ainda é INNERFIELD (12) quem procura explicar o mecanismo da tripsina nos processos inflamatórios, fator de sucesso no tratamento da celulite diabetica gangrenada ou não e nas ulceras das pernas: "a fibrinolise dos trombos intracapilares nas areas isquemicas (tecido lesado de forma aguda, inflamação necrotisante aguda) estabelece continuidade biológica com o tecido normal contiguo. A restauração do fluxo sanguíneo provê os fatores imunologicos, metabolicos e fagocitarios essenciais à correção dos disturbios inflamatórios locais como anoxia intracelular, glicolise anaerobiotica, acúmulo de ácido lático, acido tissular local e multiplicação bacteriana. Além disto, a lise da fibrina intralinfatica propicia canalização para a drenagem dos líquidos encapsulados. O resultado final é o pronto desaparecimento dos sinais e sintomas da inflamação aguda após administração de tripsina intramuscular".

RESUMO DE ALGUNS CASOS CLÍNICOS

L.F., sexo feminino, 49 anos de idade, viuva, italiana, residente em Pôrto Alegre, Brasil.

Tromboflebite profunda sub-aguda do membro inferior direito. Processo al-

veolar aguda do 2.º molar inferior direito.

Edema peri-moleolar e dorso do pé direito. Dor espontânea durante a marcha e provocada pela palpação. Sinal de Homans positivo.

Tratamento com Terramicina via oral, Vitamina E I.M. e anticoagulante (Hedulin), manutenção da concentração da protrombina em nível ótimo. Poucas melhoras após 1 semana de tratamento.

Início de Tripsina I.M. na dose de 2,5 mg. intramuscular de 8/8 horas nos primeiros dois dias, continuadas com a mesma dose de 24/24 horas. Continuação do anticoagulante.

No fim da terceira semana alta curada.

—x—

F.M., 50 anos, sexo masculino, branco, casado, brasileiro, residente em Pôrto Alegre, Brasil.

Tromboflebite profunda aguda em ambos os membros inferiores instalada há cerca de 10 dias. Grande edema ao longo de todo o membro inferior esquerdo. Sinal de Homans positivo bilateral. Índices oscilométricos diminuídos. Temperatura axilar de 38,5°C. Dores no membro inferior esquerdo.

Início de tratamento com Terramicina oral, anticoagulante Heparina nas primeiras 24 horas seguido de Tromexan, Vitamina E intramuscular e Ronicol (Roche) em comprimidos.

Melhoria dos sintomas subjetivos como dór e angústia. Persiste a temperatura e parcialmente o edema (60% aproximadamente).

No 5.º dia de evolução inicia-se a Tripsina I.M. 5 mg de 12/12 horas nas primeiras 24 horas, passando a seguir a mesma dose de 24/24 horas durante 1 semana. Continuação da terapeutica anticoagulante. Notou-se que o controle da concentração de Protrombina (Quick) tornou-se mais difícil por irregularidade dos resultados após o início da Tripsina; de qualquer maneira foram diminuídas as doses de anticoagulantes.

Melhoria dos sintomas, desaparecimento das dores e ausência de edema. Persiste no entretanto, ligeira elevação

termica 37,4 a 37,6°C. Troca-se o antibiótico passando para Cloranfenicol (Cloromicetina Parke Davis) com volta rápida da temperatura normal. Diarreias combatidas pelo Complexo B.

Início da deambulação efetiva, voltando discreto edema perimaleolar esquerdo. Tripsina continuada nas doses de 2,5 mg de 5/5 dias por mais 1 mês, para consolidação da cura.

—x—

A.F.S., sexo masculino, 56 anos de idade, casado, brasileiro, residente em Passo Fundo, R.G.S. Brasil.

Visto pela primeira vez em 6.3.56 apresentando sequelas post flebiticas, arterioesclerose obliterante e ulcera retro-maleolar interna na extremidade inferior esquerda, com nítidos sinais inflamatórios de processo sub-agudo.

Tratamento com Tripsina I.M. nas doses de 5 mg diariamente durante 1 semana, depois de 5 mg de 2/2 dias por outra semana e finalmente 2,5 mg de 4/4 dias por outra semana e finalmente 2,5 mg de 4/4 dias por uma terceira semana. Uso de meias elasticas.

Visto novamente em 26.6.56, apresenta-se curado da ulcera da perna esquerda. Início de ulceração maleolar interna no membro inferior direito. Novamente recomendado o uso de Tripsina em doses acima esquematizadas.

—x—

B.R., sexo feminino, 62 anos de idade, casada, polonesa, residente em Porto Alegre, Brasil.

Varico-flebite aguda recidivante do membro inferior esquerdo. Tromboflebite aguda da panturrilha esquerda. Varizes do membro inferior esquerdo. Hipertensão arterial. Arteriosclerose generalizada, forma inicial.

Temperatura axilar de 38°C. Edema do membro inferior esquerdo, desde os maleolos até pouco acima do joelho.

Dor expontânea e à pressão. Rubor e infiltração dura perivenosa em placas ao longo de diversas veias varicosas do sistema safeno interno esquerdo, que se mostravam trombosadas. Sinal de Homans positivo à esquerda.

Tratamento com Terramicina oral, Dicumarol, Vitamina E e vasodilatadores (Ronicol e depois Regitine). Deambulação limitada. Controle difícil da terapêutica anticoagulante. Hematuria violenta. A administração de Vitamina K provoca coagulação macissa de sangue no ureter e cólica renal.

No 8.º dia da evolução persiste o edema, rubor e dór. A temperatura axilar acusava 37,8°C. Continua a administração de Terramicina, iniciando-se com Tripsina I.M. na dose de 5mg de 12/12 horas nas primeiras 24 horas, depois a seguir 5 mg de 24/24 horas durante uma semana. Reações locais de mediana intensidade.

No 11.º dia da evolução, desaparecimento da maioria dos sintomas. Edema mínimo, temperatura normal, persiste ainda apenas a infiltração dura ao longo e nas vizinhanças das veias varicosas.

Após 15 dias da evolução desaparecimento completo dos sintomas. Apenas alguns segmentos venosos mostram-se endurecidos. Recomendada administração de Tripsina na dose de 2,5 mg de 3/3 dias por mais 2 meses. Alta curada.

—x—

A.F., sexo masculino, 38 anos de idade, casado, brasileiro, residente em Porto Alegre, Brasil.

Tromboflebite profunda crônica do membro inferior esquerdo.

Edema duro muito intenso com dór em todo o membro inferior até a raiz da coxa. Redução do edema em 40% aproximadamente após 2 a 3 dias de repouso. Tratamento anticoagulante com Heparina por 30 dias em doses terapêuticas. Manutenção da concentração da protrombina (Quick) entre 25 e 35%. Redução do edema em cerca de 50%. Deambulação mais facil.

No 30.º dia de tratamento iniciou-se injeções intra-muscular de Tripsina na dose de 2,5 mg por dia durante - semana e depois a mesma dose duas vezes por semana. Nenhuma reação local. Simultaneamente continuou com o anticoagulante.

No 60.º dia de tratamento redução do edema em cerca de 75% (controle por medição dos diâmetros dos membros inferiores). Desaparecimento da sensação

de dureza na infiltração sub-cutânea. Melhoria dos sintomas subjetivos. A continuação do tratamento não fez progredir as melhoras além do acima exposto.

—x—

D.M., 23 anos, sexo feminino, branca, brasileira, casada, doméstica, residente em Torres, R.G.S., Brasil.

Tromboflebite azul post-parto com gangrena do pé direito. Tromboflebite profunda, aguda do membro inferior esquerdo. Microembolias pulmonares de repetição. Anemia.

A paciente após cesariana apresentou, nos primeiros dias, edema das pernas e dor na articulação coxo-femural esquerda, região inguinal e ao longo do feixe vascular da coxa esquerda. Membro inferior esquerdo intensamente edemaciado, estendendo-se a infiltração desde os pedartículos até a raiz da coxa. Pulso arterial palpável em toda a extensão do membro inferior esquerdo. Membro direito sem particularidades. Instituímos terapêutica à base de Heparina, Penicilina e Estreptomicina e papaverina.

No 13.º dia de evolução hospitalar a paciente apresentou sintomas clínicos nítidos de microembolias pulmonares. Continuou-se a medicação anterior substituindo-se apenas a Heparina pelo Hedulin, mantendo a concentração de protrombina (Quick) em torno de 20%. No 16.º dia aparecem dores intensas, edema, e cianose de todo o membro inferior direito, onde se palpavam cordões grossos e duros ao nível do triângulo de Scarpa e parede abdominal.

Os pulsos arteriais continuavam palpáveis. Já então com o diagnóstico de tromboflebite azul, passamos a medicar a paciente com Tripsina oleosa I.M. 5 mg de 8/8 horas, Hydergine I.M. de 8/8 horas, bloqueio simpático lombar com procaina, Hydergine intra-arterial, transfusões de sangue total, ferro e extrato hepático. O estado geral da paciente melhorou. As dores acalmaram com codeína. O edema porém persistiu e apareceram extensas flictenas no pé direito, onde logo após surgiu gangrena humida dos pedar-

tículos direitos que parecia estender a todo o pé. Iniciamos as compressas de alcool visando mumificação: No 28.º dia abandonamos a Tripsina enquanto a gangrena progredia, já agora do tipo seco, com nítida demarcação, surgida no 38.º dia quando estava completa a mumificação dos pedartículos. Paralelamente involuiu completamente a tromboflebite do membro inferior esquerdo.

—x—

D.A., com 23 anos de idade, sexo feminino, branca, casada, residente em Pelotas, R.G.S. Brasil.

Tromboflebite profunda aguda post-parto do membro inferior direito.

Foi tratada com anticoagulantes e antibióticos. Resultado pobre. persiste o edema ao longo de todo o membro inferior direito e sensação dolorosa espontânea, exacerbada com a estação em pé e na marcha. O edema tinha diferença para mais de 3 cm na panturrilha e 6 cm no terço média da coxa. Temperatura axilar de 37,8°C. Sinal de Homans positivo. Diminuição do índice oscilométrico à direita.

Com o diagnóstico de tromboflebite sub-aguda com tendência à cronicidade, e, após 30 dias do início dos sintomas, iniciamos a terapêutica à base de antibióticos, vasodilatadores, anticoagulantes (Hedulin) e Tripsina I.M. na dose de 2,5 mg de 24/24 horas durante cerca de 30 dias.

Melhoras subjetivas seguidas pouco após de grande diminuição do edema e desaparecimento das sensações dolorosas. Cura clínica persistindo apenas discreto edema, isto é, diferença de 1 cm de diâmetro na panturrilha e 1,5 cm no terço médio da coxa.

—x—

K.L., sexo masculino, 42 anos de idade, branco, alemão, residente em São Leopoldo, R.G.S. Brasil.

Tromboflebite superficial e profunda aguda do membro inferior esquerdo após operação de antiga hérnia inguino-escrotal.

Dôres e grande edema de todo o membro inferior esquerdo. Safena interna palpável e muito endurecida. Sinal de Homans positivo. Índice oscilométrico normal. Grande aumento de temperatura de todo o membro inferior esquerdo. Temperatura axilar 39°C. O paciente já teve púrpura.

Tratamento com Terramicina via oral e Tripsina I.M. na dose de 2,5 mg de 8/8 horas durante 48 horas, após o que continuou-se com a mesma dose de 24/24 horas durante 15 dias. Deambulação a partir do 8.º dia de tratamento.

Desde as primeiras 48 horas houve melhora subjetiva e diminuição acentuada do edema. Temperatura axilar 37°C. No fim de 15 dias desaparecimento quase completo dos sintomas: temperatura axilar normal, persistindo ligeiro edema maleolar após a marcha.

—x—

O.N., sexo masculino, 36 anos de idade, branco, casado, brasileiro, residente em Bagé, R.G.S. Brasil.

Tromboangeíte obliterante de forma grave. Perda por amputação de ambos os membros inferiores. Sífilis. Sequelas de infarto do miocárdio. Episódios de trombose arterial e venosa. Paciente já simpatectomizado em ambas as regiões lombares.

Volta ao Hospital por trombose arterial aguda no coto de amputação direito, sinais de trombose venosa superficial e gangrena de rápida evolução.

Tratamento com antibióticos, vasodilatadores muito energicos, procaina endovenosa em doses altas, carbogênio subcutâneo e Tripsina I.M. na dose de 5 mg de 8/8 horas durante 3 dias após os quais se continuou o medicamento na mesma dose de 24/24 horas por mais 10 dias.

Insuficiência absoluta da medicação.

J.P.O., sexo masculino, 53 anos de idade, branco, casado, brasileiro, residente em Pôrto Alegre, Brasil.

Sequelas post-flebiticas e úlceras varicosas em ambas as pernas.

Não havia sinais de processo inflamatório agudo.

Como medicação única foi administrada Tripsina intramuscular na dose de 2,5 mg de 3/3 dias. Total de 100 mg.

Não houve nenhuma resposta terapêutica.

—x—

O.G.S., sexo feminino, 65 anos de idade, viuva, branca, italiana, residente em Caxias do Sul, R.G.S. Brasil.

Arteriosclerose obliterante dos membros inferiores. Trombose da artéria femoral direita e esquerda. Tromboses venosas múltiplas. Gangrena inicial na extremidade distal do membro inferior direito.

Sinais de isquemia aguda ao nível do membro inferior direito, o mais atingido, ao par de intensas dores em toda a perna direita, sem hipertermia.

Tratamento com Procaina, Hydergine, Heparina, Terramicina e Tripsina I.M. nas doses de 5 mg de 8/8 horas, por mais de 8 dias.

Medicação totalmente ineficiente. Evolução rápida da gangrena no membro inferior direito que foi amputado. A seguir no membro inferior esquerdo instalou-se gangrena, seguindo-se sua amputação. Vinte e quatro dias após o início do tratamento falecimento por provável infarto do miocárdio.

Resultados

A Tripsina foi usada em 43 casos, nestes, como terapeutica isolada apenas em 11 casos. Nos demais, o medicamento em estudo foi associado a antibióticos, anti-coagulantes, vasodilatadores e corretores da crase sanguínea e metabólica.

O fato de tratar-se de doentes com multiplas manifestações sintomaticas das trombozes, com ou sem complicações, tornou necessária a associação do medicamento, impedindo assim o uso exclusivo da substância em estudo. No entretanto, nos casos de associação medicamentosa, a Tripsina somente era associada, via de regra, após um período de expectativa com medicação convencional. No primeiro dos exemplos citados a Tripsina foi indicada quando após uma semana de tratamento convencional não tinha havido melhora.

Na análise geral dos casos quanto aos resultados, tomou-se em conta os seguintes fatores: edemas, ulceras, dor, gangrena, mensuração de trombos e finalmente recidivas após suspensão do tratamento. Dêstes elementos, os edemas, as recidivas e a gangrena constituem os únicos elementos da avaliação objetiva. As ulceras não se prestam a êsse tipo de avaliação pois fecham temporariamente com ou sem os mais variados tratamentos. A dor baseada unicamente em informações do doente, nos casos cronicos principalmente sofrem influxos psico-ambientais cuja importância invalidam muitas vezes as informações. A medição dos trombos à procura de sua diminuição, como é apregoada por diversos autores que usaram a Tripsina não se mostrou como elemento objetivo em nossos casos. Somente

na tromboflebite superficial ou melhor na varico-flebite recorrente, apresenta elementos objetivos. Assim em 5 casos de varico-flebite recorrente, 4 mostraram diminuição de trombos durante e após o tratamento.

A recidiva após a suspensão do tratamento foi tomada em consideração a um prazo de trinta dias após a suspensão da Tripsina. Os demais elementos poderão ser vistos no quadro geral dos resultados.

Discussão e Conclusão

No estado atual dos conhecimentos sobre o uso da Tripsina por via intramuscular não nos parece recomendável seu uso como medicação única nos casos de trombose arterial ou venosa.

Associada à medicação convencional das trombozes seu uso é entretanto recomendável em casos especiais.

Segundo nossa observação a Tripsina não teria um efeito clinicamente comprovavel sobre a lise dos trombos aliás já afirmado por diversos autores.

Quanto à fibrinólise dos trombos intracapilares além da lise da fibrina intralinfática, apregoadas por Innerfield, constituem elementos não comprováveis clinicamente.

A ação da tripsina intramuscular far-se-ia principalmente sobre os componentes inflamatórios dos processos tromboticos, manifestada na diminuição de edemas, dor, temperatura, etc.

QUADRO GERAL DOS RESULTADOS

| DIAGNOSTICOS | NÚ- ME- RO DE CA- SOS | TERAPEUTICA | | EDEMAS | | ULCERAS | | D O R | | RECIDIVA APÓS SUSPENSÃO DO TRATAMENTO | | GANGRENA | | DIMINUIÇÃO DE TROMBOS | |
|--|--------------------------------------|---------------------|---|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|---------|--------------------|---|----------|------------------|-----------------|--|--------------------------|
| | | Trypsina isolada | Trypsina com Anti- bióticos Anticoa- gulantes Vasodila- dores | Diminui- ção | Sem Re- sultado | Fecha- mento | Sem Re- sultado | Sedação | Sem Re- sultado | Sem Recidiva | Recidiva | Delimi- tação | Progres- são | Clinica- mente Eviden- ciável | Não Eviden- ciável |
| Tromboflebite profunda AGUDA ou SUB AGUDA | 13 | 4 | 9 | 11 | 2 | — | — | 12 | 1 | 10 | 3 | — | — | ? | ? |
| Tromboflebite profunda e superficial AGUDA ou SUB AGUDA | 7 | 2 | 5 | 6 | 1 | — | — | 7 | — | 6 | 1 | — | — | ? | ? |
| Tromboflebite superficial recorrente, SUB AGUDA ou AGUDA. VARIZES (Varicoflebite recorrente) | 5 | — | 5 | 3 | 2 | — | — | 3 | 2 | 3 | 2 | — | — | 4 | 1 |
| Sequelas pos flebiticas. Complexo ulceroso | 7 | 1 | 6 | 2 | 5 | 2 | 5 | 5 | 2 | 2 | 5 | — | — | ? | ? |
| Sequelas pos flebiticas. Complexo ulceroso. Arteriosclerose periferica. | 3 | 3 | — | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | — | — | ? | ? |
| Tromboflebite azul AGUDA com gangrena | 1 | — | 1 | 1 | — | — | — | — | 1 | 1 | — | 1 | — | ? | ? |
| Tromboflebite profunda cronica | 3 | 1 | 2 | — | 3 | — | — | 2 | 1 | — | 3 | — | — | ? | ? |
| Tromboses venosas associadas a Tromboses arteriais com GANGRENAS INICIAIS | 4 | — | 4 | — | 4 | — | — | 3 | 1 | — | 4 | — | 4 | ? | ? |

B I B L I O G R A F I A

1. INNERFIELD, I., ANGRIST, A., e BENJAMIN.: Studies on Trypsin I. The Anticoagulant Action of Trypsin. *Gastroenterology* 20:630-635, 1952.
2. INNERFIELD, I., SCHWARZ, A., e ANGRIST, A.: Intravenous Trypsin: Its anticoagulant and Fibrinolytic Effects. *J. Clin. Investigation* 31: 1049-1055, Dec. 1952.
3. SHERRY, S., TROLL, W., e GOTTESMAN, L.: Studies on the Action of Intravenously Administered Trypsin. *J. Lab. & Clin. Med.* 40:942, Dec. 1952.
4. WESSLER, S.: Experimentally Produced Phlebothrombosis in the Study of Thromboembolism. *J. Clin. Investigation* 32:610, June 1953.
5. INNERFIELD, I., ANGRIST, A. e SCHWARZ, A.: Parenteral Administration of trypsin; clinical effects in 538 patients. *J.A.M.A.* 152:597, June 13, 1953.
6. CETRULO, G.I.: Use of trypsin intravenously in a gunshot wound. *J. A.M.A.* 152:605, June 13, 1953.
7. FISHER, M.M., e WILENSKY, N. D.: Parenteral trypsin in peripheral vascular and thromboembolic diseases. *N.Y. Stat J. Med.* 54:659, Mar. 1, 1954.
8. WRIGHT, I.S.: An evaluation of anticoagulant therapy, *Am. J. Med.* 14:720, June 1953.
9. Vide referência 8.
10. TAYLOR, A., OVERMAN, e WRIGHT, I.: Studies with Crystalline Trypsin. *J.A.M.A.* 155:347, 1954.
11. INNERFIELD, I.: Administração de Tripsina Intramuscular na Tromboflebite crônica recidivante. *J.A.M.A.* 156:1057, 1954.
12. INNERFIELD, I.: Tripsina oleosa intramuscular na tromboflebite aguda, celulite diabética e úlceras das pernas. *Sugery Vol. 36, n.º 6*, pg. 1090-1100, Dec. 1954.